

## Részletes zárójelentés a

### **„Centrális eredetű tremorok generátorainak vizsgálata klinikai elektrofiziológiai módszerekkel”**

**című 49269 sz. OTKA kutatási projekthez**

**Vezető kutató: Prof. Dr. Kamondi Anita**

A Parkinson-kór valamint a különböző típusú tremorok (mint pl. az esszenciális tremor, a degeneratív idegrendszeri betegségekben megjelenő remegés, vagy a gyógyszerek által okozott tremor), a leggyakoribb humán mozgatórendszeri betegségek, melyek pontos pathomechanizmusa egyik esetben sem ismert. A klinikai tünetek kialakulását a bazális ganglionok, a cerebellum és az agykéreg közötti kapcsolatok károsodása okozza. A különböző típusú tremorokban a működészavart más és más szerkezeti és/vagy funkcionális károsodás hozza létre, de sem a kérgi, sem a szubkortikális generátorok nem ismertek pontosan. A kutatásunk elsődleges célja az volt, hogy non-invazív elektrofiziológiai módszerek felhasználásával adatokat gyűjtsünk a különböző eredetű tremorok generátoraiként szereplő szerkezetek azonosításához.

Az irodalomban, számos esetben, egymásnak ellentmondó közlések olvashatók az egyes betegségekben kialakuló remegés sajátosságaira vonatkozóan. Ennek egyik oka az lehet, hogy a vizsgálatokat nem homogén betegcsoportokban végzik, így nem tesznek különbséget pl. a Parkinson-kór és a Parkinson szindróma között, ill. a Parkinson-kór akinetikus-rigid és tremor-domináns altípusa között.

A jelen vizsgálat egyik legfontosabb eredményének tartjuk, hogy a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján az országban egyedülként működő Tremorometria Szakambulanciánkon vizsgált több mint 2000 beteg adataiból létrehoztuk egy olyan adatbázist, amelynek segítségével a klinikai tünetek, ezek súlyossága, a gyógyszeres kezelés és egyéb szempontok alapján, homogén betegcsoportok alakíthatók ki. Az adatok egy része, mely további elemzésre alkalmas (kb. 400 beteg), felkerült egy internetes adatbázisba, mely on-line elérhető. Az adatbázis segítségével válogattuk a közleményeinkben vizsgált betegcsoportokat, valamint megvizsgáltuk a tremorral járó betegségekkel kapcsolatos, az elmúlt 5 évre vonatkozó hazai epidemiológiai adatokat. Ez utóbbi analízis azt mutatta, hogy a betegek 60%-át a csak a tünetet meghatározó „tremor kmn.” diagnózissal utalták szakrendelésünkre, harmaduknál a vizsgálatot kérő orvos esszenciális tremort (ET) véleményezett, Parkinson-kór (PK) feltételezett diagnózissal a betegek 6%-a érkezett. Ezzel szemben az elvégzett komplex tremorometriás vizsgálattal a betegek 48%-ánál ET-t állapítottunk meg, 13%-ban Parkinson-kórt illetve Parkinson szindrómát, míg betegek harmadánál egyéb tremor szindrómát (gyógyszer által okozott tremor, pszichogén tremor, cerebellaris tremor, fokozott fiziológiás tremor) észleltünk. Fontos adat, mely egyben az epidemiológiai adatok értékelésének nehézségére is felhívja a figyelmet, hogy bár a betegek 40%-a a tremor kialakulását követő 5 éven belül orvoshoz fordult, egyharmaduk azonban csak a tünetek jelentkezése után több mint 10 évvel jelentkezett orvosnál. Az esetek több mint felében poszturális és intenciós tremort is észleltünk, 20%-ban csak poszturális, 10%-ban nyugalmi és poszturális komponensű tremort regisztráltunk. Ezen adatok bizonyítják, hogy Parkinson-kórban a nyugalmi tremor mellett a betegek nagyrészt poszturalis komponens, ill. esszenciális tremorban a poszturalis remegés mellett intenciós és nyugalmi komponens is megfigyelhető. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy önmagában a tremor klinikai megjelenése alapján nem lehetséges homogén betegcsoportok kialakítása (Deme et al. 2009). Komplex tremorometriás vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy ha Parkinson-kórban és esszenciális tremorban a remegés erősségét a jobb és bal kéz vonatkozásában vizsgáljuk, akkor egyik csoportban sem lehet a két oldal között szignifikáns eltérést kimutatni.

Egyértelmű a különbség azonban mindkét betegcsoportban, ha az adatokat az erősebben, ill. kevésbé erősen remegő oldal szerint csoportosítva analizáljuk (Farkas et al. 2006a). Elsőként írtuk le, hogy PK-ban az erősebben remegő oldalon mért tremor középfrekvencia szignifikánsan alacsonyabb, mint a kevésbé remegő oldalon, míg ET-ban hasonló oldalkülönbség nincs. PK-ban és ET-ban a tremorteljesítmény döntő része a középfrekvencia körüli szűk tartományban jelenik meg (szűk frekvenciadiszperzió), ami fizikai értelemben egy tartósan azonos frekvencián működő generátorkörre utal. A középfrekvenciához hasonló szimmetriaviszonyok figyelhetők meg a frekvenciadiszperzió esetében is, ugyanis esszenciális tremorban a FD a két kézen egyforma, míg PK-ban az erősebben remegő oldalon szignifikánsan alacsonyabb, mint a gyengébben remegő oldalon (Farkas et al. 2006b). Bár a biológiai jelek teljesítmény-spektrumának értékelése különös körültekintést igényel [198, 206], a Parkinson-tremor frekvenciájában megfigyelhető jelentős oldalkülönbség azt sugallja, hogy ebben az esetben két, egymástól relatíve függetlenül működő tremorgenerátorkör feltételezhető. Hasonló eredményeket közöltek Raethjen és mtsai (Raethjen et al. 2000), akik EMG vizsgálattal magas végtagon belüli és alacsony végtagok közötti koherenciát talált Parkinsonos betegek tremorának elemzésekor. Az ET csoportban talált szimmetrikus frekvencia paraméterek a két féltekében összekapcsolt generátorok működésével magyarázhatók. Ez összhangban van Hellwig és munkacsoportja eredményeivel (Hellwig et al. 2003), akik a tremor-EMG és a szenzorimotoros kéreg EEG aktivitása között magas koherenciát találtak mind a kontra- mind az ipszilaterális oldalon. Ezen eredmények arra is felhívják fel a figyelmet, hogy a tremorgenerátorokra vonatkozó vizsgálatok alkalmával az adatok megfelelő csoportosítása szükséges a statisztikai feldolgozás során.

Klinikai megfigyelések, elektrofiziológiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok arra utalnak, hogy a cerebellum részt vesz az ET generálásában (Deuschl et al. 2000; Pinto et al. 2003; Louis et al. 2004). Mivel a kisagy fontos szerepet játszik a külső szignál által vezérelt repetitív mozgások időzítésében, feltételezhető, hogy ET-ban kimutatható a gyors repetitív mozgások szabályozásának zavara. Hipotézisünk tesztelése érdekében külső szignál által vezetett alternáló kéz- és ujjmozgások variabilitását és maximális frekvenciáját vizsgálatuk ET betegeken és egészséges személyeken. Eredményeink azt igazolják, hogy az esszenciális tremoros betegek nem képesek gyors repetitív kéz- és ujjmozgásaikat külső szignállal szinkronizálni sem lassú, sem gyors stimulus frekvencia mellett. Az ET csoportban nem találtunk különbséget a ritmustartási tesztek és a maximális frekvencia értékeiben sem a jobb- és bal oldal, sem az erősebben és a kevésbé remegő oldal között. Ezek alapján ET-ban kétoldali cerebelláris működészavar feltételezhető. Ez összhangban van a funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményeivel (Jankovic et al. 1990). Valószínű továbbá, hogy a ritmustartás zavaráért felelős rendszer nem része a tremorgenerátor körnek. Ez alátámasztja azt az elképzelést, miszerint az ET nem monoszimptomás betegség, hanem több különböző funkcionális rendszert érintő komplex betegség.

Bár az elmúlt évtizedekben számos új állatkísérletes modellt hoztak létre, valamennyi csak korlátozott értékű az emberi tremor eredetének vizsgálatában. Remegést okozó gyógyszereket szedő betegeken végzett vizsgálatok a humán tremorok patomechanizmusának feltárását segíthetik. A tartósan valproátot szedő betegek 45 %-ában jelentkezik tremor ill. 5-10%-ában Parkinson-szindróma. Kvantitatív módszerekkel vizsgáltuk valproát monoterápiában részesülő epilepsziás betegek tremorát és ritmusos kézmozgását. A frekvencia-teljesítményspektrum részletes elemzése szignifikáns teljesítménymelkedést mutatott a 2-4 és 5-7 Hz közötti tartományban. Ismert, hogy 5 Hz alatti tremor szinte kizárólag a cerebelláris kapcsolatokat érintő károsodások esetén fordul elő (Deuschl és Bergman, 2002), míg az 5-7 Hz közötti tremor a bazális ganglionok működészavarára utal (Deuschl et al, 1998). A valproát jelentősen emeli a GABA koncentrációt a bazális ganglionokban (Loscher, 1989). A GABA transzporter és a GABA(A) receptor  $\alpha 1$  alegységének hiánya tremort és ataxiát okoz a cerebelláris Purkinje sejtek működészavara miatt (Chiu et al. 2005). Ezek alapján

feltételezhetjük, hogy a valproát legalább két rendszer, a cerebelláris és a bazális ganglion kör befolyásolásával okozhat tremort. Ezt alátámasztja az a klinikai megfigyelés is, miszerint a valproát-tremorban poszturális és intenciós, valamint nyugalmi komponens is megjelenik. A kortikális tremor-generátorok azonosítására korrelációt kerestünk a Parkinsonos- és esszenciális tremor súlyossága valamint az EEG-vel detektálható mozgásfüggő, béta frekvenciatartományú változások között. Megállapítottuk, hogy a mozgásfüggő béta-deszinkronizáció teljesítménye és látenciája nem különbözött a vizsgálati csoportokban, és a két érték független volt a tremor intenzitásától. Az ET csoportban a mozgás utáni béta-szinkronizációt (PMBS) nem befolyásolta a tremor intenzitása, de látenciája nagyobb volt az erősebben remegő kéz mozgása után, mint a kevésbé remegő oldal mozgása esetében. A Parkinsonos csoportban a PMBS teljesítménye kisebb volt az erősebben remegő kéz mozgását követően, mint a kevésbé érintett kéz mozgása után, ugyanakkor a látencia nem különbözött. A kontrollcsoportban a PMBS teljesítménye és látenciája hasonló volt a két kéz mozgása után. Eredményeink azt igazolják, hogy a mozgást megelőző béta deszinkronizációt létrehozó pályarendszerek függetlenek mind az Parkinsonos- mind az esszenciális tremor generátoroktól. A mozgást követő béta szinkronizáció eltérően változik esszenciális- és Parkinson-tremorban. Ezek alapján a PMBS vizsgálata segítséget nyújthat a két betegség elkülönítéséhez akár a korai stádiumban is. (Tamás et al. 2006a, Tamás et al. 2006b). Megvizsgáltuk a mozgást követő béta szinkronizáció jelenségét szemmozgások után is, mivel ismert, hogy a komplex szakkádokat létrehozó kiterjedt neuronális hálózat kapcsolódik a bazális ganglion - mozgató kéreg körhöz. Méréseink azt igazolták, hogy a szakkádok után is megjelent a PMBS, amelynek azonban az amplitúdója mind a két félteke felett alacsonyabb volt a Parkinson-betegek csoportjában, mint a kontroll csoportban. Ugyanakkor az akaratlagos kézmozgás után jelentkező PMBS-sel eltérően, itt nem tapasztaltunk oldalkülönbséget az erősebben ill. gyengébben remegő oldal szerinti analízis során, és hasonlóképpen egyforma mértékben csökkent a PMBS a jobbra ill. balra irányuló szakkádok esetében is (Gulyás et al. 2006, Gulyás et al. 2009).

A mozgászavarral és tremorral járó ritka neurodegeneratív kórképek közül a Wilson-kórban végeztünk vizsgálatokat. Arra kerestük a választ, hogy hasonlóan a Parkinson-kórhoz és esszenciális tremorhoz, találhatók-e elérések a PMBS jellegzetességeiben, és ha igen, akkor milyen kapcsolatban állnak a betegség neurológiai tüneteivel, elsősorban a tremorral. Megállapítottuk, hogy a mozgást követő béta szinkronizáció a szupplementer motoros area felett Wilson-kórban alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban, továbbá a PMBS látenciája a betegek esetében szignifikánsan hosszabb volt. A jelenség nem mutatott összefüggést a tremor súlyosságával. Az adatok azt valószínűsítik, hogy a Wilson-kórban manifesztálódó tremor generátorszerkezetei nem fednek át az akaratlagos mozgással összefüggő béta frekvenciatartományú eseményfüggő válaszokkal (Tamas et al. 2008, Tamás et al. 2010)

Az eredeti munkaterv szerint a különböző típusú tremorokban a motoros kéreg és a cerebellum felett végzett transzkraniális mágneses stimulálással kívántuk vizsgálni a generátormechanismusokat. A kutatás ezen részfeladatának teljesítéséhez szükséges számítógépes és eszközös fejlesztések megvalósítása Pálvölgyi László tanszéki mérnök feladata volt. 2007 tavaszán Pálvölgyi mérnök úr öngyilkos lett. Tragikus halála lehetetlenné tette az eredeti tervben megfogalmazott vizsgálatok befejezését, mert a speciális feladatok elvégzésére alkalmas szakembert nem találtunk. Emiatt 2007 decemberében az Élettudományi Kollégium elnökéhez fordultunk, és kérvényeztük a munkaterv és a beszerzési terv módosítását, dr. Farkas Zsuzsanna felvételét a kutatócsoportba, valamint a pályázat megvalósításának egy éves szüneteltetését. A módosított munkatervet, dr. Farkas felvételét és a halasztási kérelmet az Élettudományi Kollégium 2008. októberben elfogadta, és 2009 nyarán engedélyezte a beszerzési változtatásokat is.

A transzkraniális mágneses stimulálás és az EEG egyidejű regisztrálásához Pálvölgyi úr feladata lett volna egy megszakító áramkör kidolgozása, mely a mágneses stimulálás

időpontjának környezetében ( $\pm 100$  ms) megakadályozza az elektromos artefakt megjelenését az EEG regisztrátumon. A mérnök úr ezt az eszközt már nem tudta elkészíteni, így szükségessé vált egy olyan berendezés beszerzése, mellyel lehetőség van a speciális artefakt szűrésre. Ezt a mérőrendszert egyrészt az OTKA által engedélyezett módosított eszközvásárlással, másrészt nem OTKA forrásból származó támogatással sikerült megvalósítani. Sajnos a módosítások miatt a transzkraniális stimulálással végzett kísérleteket csak 2009 nyarán tudtuk megkezdeni, így jelenleg csak előzetes adatokkal rendelkezünk. Az adatbázis segítségével kiválasztott esszenciális tremoros és Parkinson-kóros betegekből alkotott homogén csoportok (a betegség típusa, időtartama, a tünetek súlyossága, a gyógyszerelés és egyéb szempontok alapján) kialakítása megtörtént. Jelenleg az alábbi csoportok mindegyikébe 8-10 beteget válogattunk be: 1. Parkinson-kór akinetikus-rigid altípus, 2. Parkinson-kór tremor-domináns altípus, 3. Esszenciális tremor poszturális és intenciós tremorral, 4. Esszenciális tremor poszturális, intenciós és nyugalmi tremorral. A transzkraniális stimulálást pillangó-fej stimulátorral végezzük az eredeti munkatervben megfogalmazottak alapján (a motoros és szupplementer motoros area határainak meghatározását követően a konvexitás, valamint a cerebellum felett). Az eredeti munkatervben az szerepelt, hogy a mozgatókéreg transzkraniális mágneses ingerléssel történő stimulálását egy speciális program segítségével úgy időzítenénk, hogy az ingerlés minden alkalommal a tremor mozgás egy meghatározott stádiumában történjen. A speciális programozás, ill. a szükséges eszközök elkészítése Pálvölgyi mérnök úr feladata lett volna. Mivel ezt a munkát automatikus időzítéssel nem tudtuk elvégezni módosított munkatervünkben azt javasoltuk, hogy mivel lehetőségünk van a stimulálást markerrel jelezni mind a tremor, mind az EEG görbén, valamint, meghatározni a tremor csúcsfrekvenciáját, az eredetileg tervezett ingerlések számának növelésével, valamint a stimulálás időzítésével megfelelő számban tudunk összegyűjteni analízisre alkalmas eseményeket. Mivel a transzkraniális ingerlést a motoros küszöbérték alatti erősséggel és ismétlődő, de nem repetitív módon végezzük, a stimulusok számának növelése nem jár a szövődmények veszélyének emelkedésével.

Az elmúlt 5 hónapban csoportonként 2-3 beteg előzetes vizsgálatát elvégeztük. Megállapítottuk, hogy a megfelelő számú, a tremor azonos fázisában adott mágneses stimulálás összegyűjtésére minimum 70-80, a motoros küszöb alatti erősségű ingerlés szükséges. Az előzetes adatok alapján megállapítható, hogy a transzkraniális stimulálás az esetek egy részében újraindítja a tremor (reset), valamint, hogy az ingerlést követően végzett motoros tesztek során regisztrált eseményfüggő válaszok módosulnak. Ezen előzetes eredmények jelentőségének megítélésére a tervezett létszámú csoportok vizsgálata szükséges.

## Hivatkozások

1. Deme A, Gungl T, Léránt É, Farkas Zs, Szirmai I, Kamondi A.: Az esszenciális tremor előfordulása a klinika 5 éves beteganyagában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa, 2009.
2. Farkas Zs, Csillik A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A.: Komplex tremorometria az esszenciális tremor és a Parkinson-kór elkülönítésében. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2006;59:45-55.
3. Farkas Zs, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A.: Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor, Park Rel Disord 2006;12: 49-55.
4. Raethjen, J. et al. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. Movement Disorders, 2000;15:84-94.
5. Hellwig, B. et al. Dynamic synchronisation of central oscillators in essential tremor. Clinical Neurophysiology 2003;114:1462-7
6. Deuschl, G. et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain, 2000;123:1568-80.
7. Pinto, AD. et al. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. Neurology, 2003;60:1985-7.
8. Louis, ED. et al., Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology. Movement Disorders, 2004;19:672-7.
9. Jankovic J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology, 1990;40:1529-34.
10. Deuschl, G. and H. Bergman, Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. Movement Disorders, 2002;3: S41-8
11. Deuschl et al. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Movement Disorders, 1998;13:S3:2-23.
12. Loscher, W. Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra. Brain Research, 1989;501:198-203.
13. Chiu, CS. et al. GABA transporter deficiency causes tremor, ataxia, nervousness, and increased GABA-induced tonic conductance in cerebellum. J Neurosci 2005;25:3234-45.
14. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A.: Delayed beta synchronization after movement of the more affected hand in essential tremor. Neurosci Lett, 2006a; 25;405:246-51
15. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A.: Movement-related beta responses in essential tremor and Parkinson's disease, Clin Neurosci/Ideggy Szle 2006b;59:417-424.

16. Gulyás Sz. et al. Post-movement beta synchronisation after saccades in controls and in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006; 13:S210,
17. Gulyás Sz. et al. Post-movement beta synchronisation after a complex prosaccade task. Clin Neurophysiol 2009;120:11-17, 2009
18. Tamas G et al. Post-movement beta synchronization (PMBS) in Wilson's disease. Movement Disorders 2008; 23, S1
19. Tamás G, Raethjen J, Muthuraman M, Folhoffer A, Deuschl G, Szalay F, Takáts A, Kamondi A: Disturbed post-movement beta synchronization in Wilson's disease with neurological manifestation, Clinical Neurophysiology, 2010 kézirat bírálólat alatt.